



GUIDELINES

European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids



Yaseen M. Arabi^{1*}, Emilie Belley-Cote², Andrea Carsetti³, Daniel De Backer⁴, Katia Donadello^{5,6},
Nicole P. Juffermans⁷, Naomi Hammond^{8,9}, Jon Henrik Laake¹⁰, Dawei Liu¹¹, Kathryn Maitland¹²,
Antonio Messina^{13,14}, Morten Hylander Møller^{15,16}, Daniele Poole¹⁷, Rob Mac Sweeney¹⁸, Jean-Louis Vincent¹⁹,
Fernando G. Zampieri²⁰ and Fayez AlShamsi²¹ on behalf of European Society of Intensive Care Medicine

Клиническое практическое руководство Европейского общества интенсивной терапии по инфузионной терапии у взрос- лых пациентов в критическом состоянии. Часть 1: выбор инфузионных растворов для волемической реанимации

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2024 год



Аннотация

Цель: Это первая из трех частей руководства по клинической практике Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) по инфузионной реанимации у взрослых пациентов в критическом состоянии. В этой части рассматривается выбор инфузионных растворов, а в двух других отдельно рассматриваются количество жидкости и ее удаление.

Методы: Настоящее руководство было сформулировано международной группой клинических экспертов и методистов. Методика GRADE применялась для оценки достоверности доказательств и перехода от доказательств к решению.

Результаты: Для увеличения объема в руководстве даны условные рекомендации по использованию кристаллоидов вместо альбумина у пациентов в критическом состоянии в целом (умеренная достоверность доказательств), у пациентов с сепсисом (умеренная достоверность доказательств), у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (очень низкая достоверность доказательств), а также у пациентов в периоперационном периоде и пациентов с риском кровотечения (очень низкая достоверность доказательств). Существует условная рекомендация использовать изотонический раствор вместо альбумина у пациентов с черепно-мозговой травмой (очень низкая достоверность доказательств). Существует условная рекомендация использовать альбумин, а не кристаллоиды у пациентов с циррозом печени (очень низкая достоверность доказательств). В руководстве представлены условные рекомендации по использованию сбалансированных кристаллоидов, а не изотонического физиологического раствора у пациентов в критическом состоянии в целом (низкая достоверность доказательств), у пациентов с сепсисом (низкая достоверность доказательств) и у пациентов с повреждением почек (очень низкая достоверность доказательств). Существует условная рекомендация использовать изотонический физиологический раствор вместо сбалансированных кристаллоидов у пациентов с черепно-мозговой травмой (очень низкая достоверность доказательств). Существует условная рекомендация использовать изотонические кристаллоиды, а не гипертонические кристаллоиды небольшого объема у пациентов в критическом состоянии в целом (очень низкая достоверность доказательств).

Выводы: В настоящем руководстве представлены одиннадцать рекомендаций для информирования врачей о выборе жидкости для реанимации у пациентов в критическом состоянии.



Мысли домой

Для увеличения внутрисосудистого объема в руководстве даны условные рекомендации по использованию кристаллоидов вместо альбумина у пациентов в критическом состоянии в целом, у пациентов с сепсисом, у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, а также у пациентов в периоперационном периоде и у пациентов с риском кровотечения. Существуют условные рекомендации по использованию изотонического физиологического раствора вместо альбумина у пациентов с черепно-мозговой травмой и по использованию альбумина вместо кристаллоидов у пациентов с циррозом печени. В руководстве представлены условные рекомендации по использованию сбалансированных кристаллоидов вместо изотонического физиологического раствора у пациентов в критическом состоянии в целом, у пациентов с сепсисом и у пациентов с повреждением почек. Существуют условные рекомендации по использованию изотонического солевого раствора вместо сбалансированных кристаллоидов у пациентов с черепно-мозговой травмой и по использованию изотонических кристаллоидов вместо гипертонических кристаллоидов небольшого объема у пациентов в критическом состоянии в целом.

Введение

Проведение инфузионной реанимации широко распространено при лечении пациентов в критическом состоянии [1]. Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) собрало группу экспертов по содержанию и методам для выпуска руководства по клинической практике (CPG) по управлению инфузией у взрослых пациентов в критическом состоянии. Данное руководство было разделено на три части: выбор реанимационных жидкостей (часть 1), количество реанимационных жидкостей (часть 2) и удаление жидкости в фазе де-эскалации (часть 3). Полный список авторов представлен в онлайн-дополнительных электронных материалах (ESM). В этой рукописи будут представлены рекомендации по выбору реанимационных растворов.

Реанимационные инфузионные растворы подразделяются на кристаллоиды, включая изотонический солевой раствор и сбалансированные кристаллоиды, и коллоиды, в которых в качестве эталонного раствора используется альбумин [2]. В клинической практике выбор растворов для реанимации варьируется в зависимости от доступности, понимания физиологических характеристик различных растворов, предпочтений клинициста, условий практики и региона [3].

Целью данного руководства ESICM было предоставление научно обоснованных рекомендаций по выбору инфузионных растворов для реанимации у взрослых пациентов в критическом состоянии, подкрепленных критическим анализом литературы.



Методы

Область применения и целевая аудитория Руководства

Целью данного руководства было предоставление научно обоснованных рекомендаций по выбору инфузионных растворов для ранней реанимации у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии по причине различной этиологии. Целевой аудиторией данного руководства являются врачи первой линии (врачи и медсестры), смежные работники здравоохранения и политики в странах с высоким, низким и средним уровнем дохода.

Выбор и организация панелей

Члены комиссии были назначены с учетом разнообразия и инклюзивности, как описано ранее [4]. В состав группы вошли два сопредседателя Руководства ESICM, один клинический председатель, два сопредседателя по методам от группы ESICM и Руководств по интенсивной терапии, разработке и оценке (GUIDE), председатель методологической группы ESICM и 11 экспертов, в том числе врачи, специализирующиеся в интенсивной терапии, анестезиологии, инфекционных заболеваниях и неотложной медицине, а также сестринском лечении больных в отделениях интенсивной терапии.

Управление конфликтом интересов

Мы применили принципы управления конфликтом интересов, как описано ранее [5]. Участникам экспертной группы было предложено заявить о любом интеллектуальном или финансовом конфликте интересов, который может повлиять на их участие в руководстве, заполнив специальную форму в соответствии с процедурами ESICM. Участники дискуссии не получили никаких финансовых стимулов за свое участие. Кроме того, в руководство не было включено никакого финансирования или вклада со стороны отрасли.

Разработка вопросов и выбор исходов

В этом руководстве рассматривается использование широко используемых растворов для реанимации у взрослых пациентов в критическом состоянии: кристаллоидов (изотонический физиологический раствор и сбалансированные кристаллоиды) и альбумина. Один вопрос касался гипертонических или изотонических кристаллоидов небольшого объема. В этом руководстве не рассматриваются другие коллоиды, такие как гидроксипроксиэтилкрахмал (ГЭК) или желатин. Кроме того, в этих рекомендациях не рассматривается выбор инфузионных растворов для лечения ожогов, использование гипертонических растворов для лечения повышенного внутричерепного давления или использование растворов альбумина для повышения уровня альбумина в сыворотке [6,7].



В начале процесса разработки руководства группа предложила несколько вопросов в соответствии с форматом PICO. После обсуждения комиссия определила приоритетность одиннадцати вопросов, которые были одобрены руководством. Эти вопросы включали следующие области: (А) альбумин в сравнении с кристаллоидами (шесть вопросов; у пациентов в критическом состоянии в целом, пациентов с сепсисом, пациентов с острой дыхательной недостаточностью, пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), пациентов в периоперационном периоде и у пациентов с кровотечением или с риском кровотечения, а также у пациентов с циррозом печени); (В) сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором (четыре вопроса; у пациентов в критическом состоянии в целом, пациентов с сепсисом, пациентов с ЧМТ и пациентов с острым повреждением почек); (С) один вопрос о гипертонических и изотонических кристаллоидах небольшого объема.

Члены комиссии выбрали и расставили приоритеты результатов для каждого PICO по шкале от 1 до 9 (от незначительного до критического) [8]. Были включены следующие исходы, расцененные как критические: краткосрочная смертность, потребность в заместительной почечной терапии, дни без ИВЛ/продолжительность ИВЛ, дни без отделения интенсивной терапии (ОИТ)/продолжительность пребывания в ОИТ, дни без госпитализации/продолжительность пребывания в больнице, качество жизни и функциональные результаты. Для вопросов, касающихся пациентов с ЧМТ, использовался дополнительный критический исход по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE).

Поиск литературы

Методологи искали соответствующие систематические обзоры и мета-анализы и обновляли их при необходимости. Когда ни одно из них не было доступно, мы провели поиск рандомизированных контролируемых исследований в MEDLINE и EMBASE с момента их создания до апреля 2022 года, и все соответствующие исследования, опубликованные впоследствии, также были включены. Мы использовали и обновляли поиск, по мере необходимости, на основе обзоров Lewis et al., Tseng et al. и Bai et al. по вопросам, связанным с альбумином и кристаллоидами [9–11], авторы Hammond et al., Zampieri et al. и Wan et al. по вопросам, связанным со сбалансированными кристаллоидами по сравнению с изотоническим солевым раствором [12–14], а также Orbegozo et al. для гипертонических и изотонических кристаллоидов малого объема [15]. Хотя данные наблюдательных исследований и не были включены в процесс классификации, они обсуждались на заседаниях экспертной группы, если это было необходимо.



Анализ данных

Модель случайных эффектов DerSimonian и Laird использовалась при объединении результатов размеров эффекта в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [16,17]. Относительные риски (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ) использовались для бинарных исходов, тогда как средние различия (СР) и 95% ДИ использовались для непрерывных исходов. Статистика I^2 использовалась для описательных, а не логических целей, а гетерогенность оценивалась в основном на клинической основе. Все анализы проводились с использованием Review Manager (RevMan) [Версия 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020] [18]. Были использованы обновленные данные RevMan от Lewis et al [9]. Кроме того, при оценке доказательств также были включены опубликованные результаты байесовского мета-анализа или мета-анализа данных отдельных пациентов. Результаты систематических обзоров были представлены в соответствии с руководством по классификации GRADE с учетом размера эффекта и достоверности доказательств [19].

Риск предвзятости и достоверность доказательств

Для оценки риска систематической ошибки в отдельных РКИ использовался инструмент Cochrane Collaboration Risk of Bias (ROB) 1.0. Для оценки достоверности доказательств применялась методология GRADE [20]. Соответственно, достоверность доказательств из РКИ для каждого критического исхода начиналась с высокой оценки, но ее можно было понизить на один или два балла для каждой из следующих областей: риск систематической ошибки, непоследовательность, косвенность, неточность и систематическая ошибка публикации. [21]. Если доказательства были в основном основаны на исследованиях подгрупп, достоверность результатов обсуждалась во время групповых дискуссий. Достоверность доказательств для каждой рекомендации определялась с учетом совокупности доказательств по всем исходам, включая критический исход с наименьшей достоверностью [22]. Кроме того, в соответствии с методологией GRADE, комиссия также рассмотрела относительную важность каждого исхода, чтобы не снижать оценку всего массива доказательств из-за более низкой достоверности оценок последствий менее критического исхода. Для каждого вопроса PICO мы сообщили об уровне достоверности для каждого исхода, уровне достоверности для всей совокупности доказательств и областей, которые были вовлечены в понижение в соответствующем разделе «Краткое изложение доказательств», а также предоставили более подробное описание в «Профиле доказательств».



Формулировка рекомендаций

Комиссия собиралась онлайн ежемесячно и использовала структуру Evidenceto-Decision (EtD) для формулирования рекомендаций [23]. Как описано в методологии GRADE, при принятии решения о направлении и силе рекомендаций комиссия учитывала следующие факторы: величину эффекта, достоверность доказательств, ценности и предпочтения пациентов, ресурсы и стоимость, справедливость, приемлемость и осуществимость. Сильная рекомендация в пользу вмешательства (обозначаемая как «*мы рекомендуем*») подразумевает нежелательные последствия, поэтому большинство пациентов и врачей выберут эту рекомендацию и что она может быть принята в качестве политики. С другой стороны, условная рекомендация в пользу вмешательства (обозначаемая как «*мы предлагаем*») подразумевает, что желаемая польза от вмешательства перевешивает нежелательные эффекты, но с низкой степенью достоверности. Это означает, что большинству, но не всем, людям, скорее всего, лучше всего подойдет рекомендуемый курс действий [23] и что большинство пациентов и врачей, но не все, примут предложенное действие на основе условной рекомендации, а для политиков, было бы нецелесообразно принимать его в качестве политики. Чтобы предоставить практическое руководство критически важным практикам, мы представили рекомендации в пользу конкретного подхода, а не против альтернативы [24]. Группа использовала консенсус для формулирования рекомендаций, и все члены одобрили окончательные рекомендации. Член семьи тяжелобольного пациента рассмотрел рекомендации, предоставил отзыв и поддержал все одиннадцать рекомендаций. По каждому вопросу PICO комиссия определила нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях, которые являются актуальными.

Полученные результаты

Альбумин против кристаллоидов

Вопрос 1: *Следует ли в целом использовать альбумин или кристаллоиды для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в целом.

Условная рекомендация, умеренная достоверность доказательств.

Примечание

Вопросы 2, 3, 4, 5 и 6 касаются использования альбумина по сравнению с кристаллоидами у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом, взрослых пациентов



в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью, взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ, взрослых пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде и пациентов с кровотечением или с риском кровотечения и взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени соответственно.

Фон

Альбумин считается более эффективным для увеличения внутрисосудистого объема, чем кристаллоиды, поскольку считается, что он более эффективно удерживается во внутрисосудистом пространстве и поддерживает внутрисосудистое онкотическое давление [3]. На основании ранних физиологических соображений альбумин считался объемосберегающим, увеличивающим внутрисосудистый объем в соотношении 1:3 по сравнению с кристаллоидами [3]. Альбумин связан с меньшим интерстициальным отеком по сравнению с кристаллоидами [3]. Однако важность онкотического давления в поддержании объема циркулирующей крови подвергается сомнению физиологами, указывающими на возможную регулируемую роль фильтрации в микрососудах [25]. Потенциально в соответствии с этой точкой зрения, недавние РКИ не смогли продемонстрировать каких-либо преимуществ альбумина перед кристаллоидами в отношении исходов, ориентированных на пациента. Объемосберегающий эффект альбумина, вероятно, менее выражен и непродолжителен, чем первоначально предполагалось. В исследовании SAFE (the Saline versus Albumin Fluid Evaluation - Оценка физиологического раствора по сравнению с альбумином), двойном слепом РКИ, соотношение объема альбумина к объему физиологического раствора варьировалось от 1:1,2 до 1:1,6 [26].

Краткое изложение доказательств

Объединенный анализ РКИ показал, что альбумин по сравнению с кристаллоидами у пациентов в критическом состоянии практически не приводил к разнице в смертности [16 исследований, $n = 11\,896$, ОР 0,98, 95% ДИ 0,93, 1,04, I^2 0%, высокая достоверность доказательств, **Рисунок 1**. Альбумин по сравнению с кристаллоидами, возможно, не привел к различиям в заместительной почечной терапии (5 исследований, $n = 3508$, ОР 1,04, ДИ 0,88, 1,24, I^2 29%, низкая достоверность доказательств). В целом у пациентов в критическом состоянии альбумин по сравнению с кристаллоидами не приводил к различиям в продолжительности ИВЛ (высокая достоверность доказательств), возможно, не влиял на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (низкая достоверность доказательств) и, возможно, не имел особого значения на продолжительность пребывания в больнице, но доказательства были очень неопределенными. Не было данных о влиянии альбумина по сравнению с кристаллоидами на качество жизни.



Баланс эффектов не отдавал предпочтение альбумину перед кристаллоидами в увеличении объема у пациентов в критическом состоянии, а достоверность всей совокупности данных по всем исходам была умеренной (понижена из-за неточности).

Группа рассмотрела дополнительные вопросы при формулировании рекомендаций по использованию растворов альбумина по сравнению с кристаллоидами. Во-первых, стоимость альбумина выше, чем кристаллоидов [27,28]. По данным международного исследования, альбумин стоил примерно в 27 раз дороже, чем эквивалентная доза изотонического физиологического раствора, при этом 1 мл 4% альбумина считался эквивалентной дозой 1,4 мл физиологического раствора на основании данных исследования SAFE [26,28]. Данные об экономической эффективности ограничены, но некоторые исследования показали, что использование альбумина может быть экономически эффективным в отдельных группах населения [29,30].

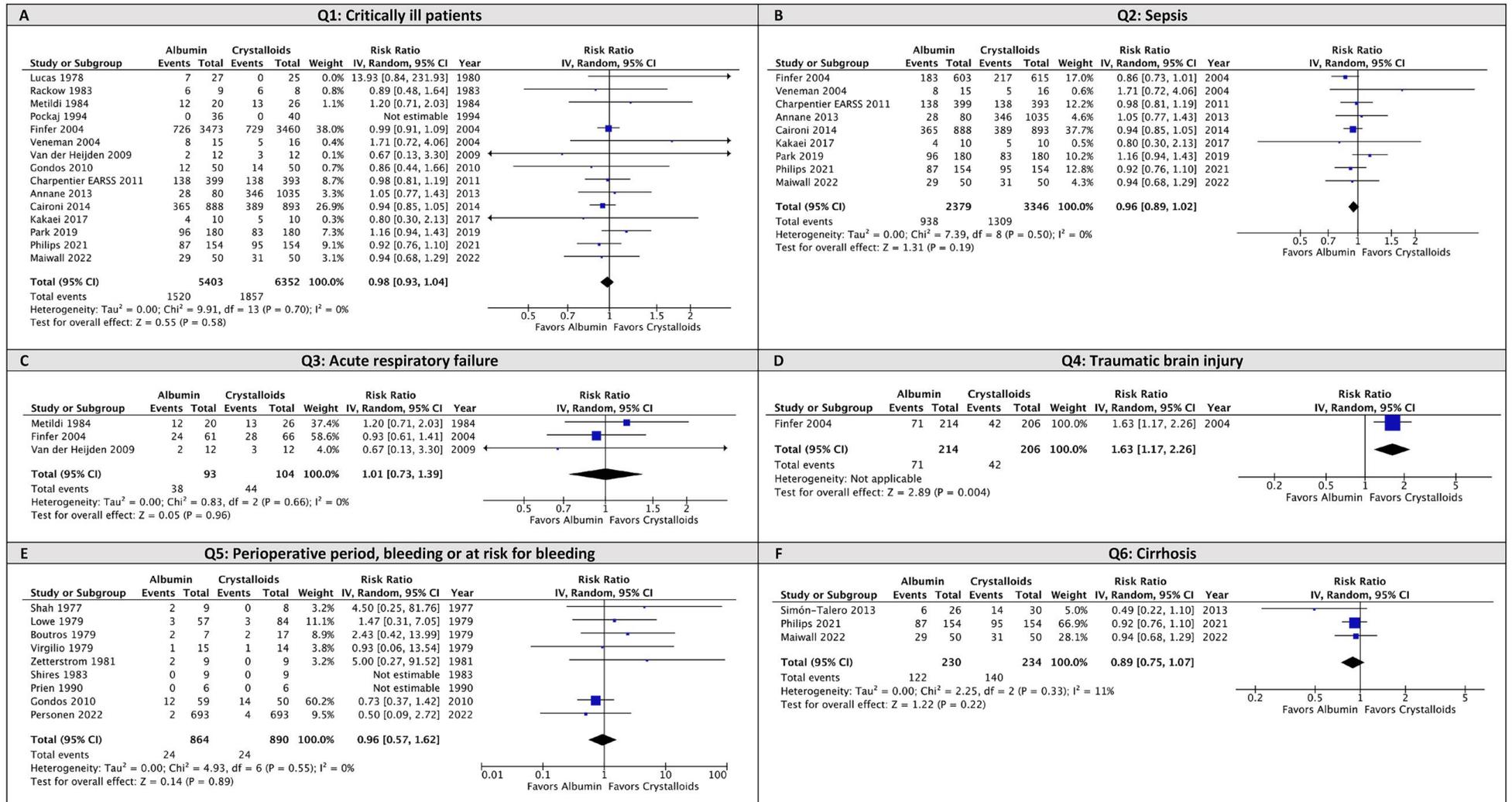


Рисунок 1. Лесные графики смертности от альбумина по сравнению с кристаллоидами для вопросов с 1 по 6 у взрослых пациентов в критическом состоянии в целом (Панель А), взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом (Панель В), взрослых пациентов в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью (Панель С), взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ (Панель D), взрослых пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде и пациентов с кровотечением или с риском кровотечения (Панель Е) и взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени (Панель F)



Другие исследования показали, что альбумин не является экономически эффективным, особенно в условиях ограниченных ресурсов [31, 32]. Во-вторых, широкое использование альбумина может отрицательно повлиять на справедливое использование ресурсов здравоохранения. В-третьих, альбумин недоступен во многих странах с ограниченными ресурсами. В-четвертых, альбумин добывается из человеческой крови и поэтому является ограниченным ресурсом. В-пятых, что касается ценностей и предпочтений пациентов, комиссия сочла, что большинство пациентов, вероятно, сочтут прием альбумина приемлемым. Однако некоторые пациенты, избегающие продуктов крови, могут не согласиться на использование альбумина [3]. Редкие аллергические реакции также могут стать причиной того, что некоторые предпочитают избегать альбумина [33,34]. Учитывая все эти соображения, комиссия дала условную рекомендацию использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения объема у пациентов в критическом состоянии в целом (Таблица 1).

Таблица 1. Краткое изложение клинических вопросов и рекомендаций по сравнению альбумина и кристаллоидов

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СРАВНЕНИЮ АЛЬБУМИНА И КРИСТАЛЛОИДОВ		
Q1	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в целом?	
R	Мы предлагаем использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в целом.	Умеренное качество доказательств
Q2	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом?	
R	Мы предлагаем использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом.	Умеренное качество доказательств
Q3	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью?	
R	Мы предлагаем использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ОДН.	Очень низкое качество доказательств
Q4	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ?	
R	Мы предлагаем использовать изотонический физиологический раствор, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ.	Очень низкое качество доказательств
Q5	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде, при кровотечении или риске кровотечения?	
R	Мы предлагаем использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в периоперационном периоде, при кровотечении и риске кровотечения.	Очень низкое качество доказательств
Q6	Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени?	
R	Мы предлагаем использовать альбумин, а не кристаллоиды для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени.	Очень низкое качество доказательств

Качество доказательств
 НЕОЧЕНЬ НИЗКОЕ/НИЗКОЕ/УМЕРЕННОЕ/ВЫСОКОЕ
 Q Вопрос R Рекомендация P Примечание
 Нет рекомендации Условная рекомендация ПРОТИВ Условная рекомендация СИЛЬНАЯ СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ ПРОТИВ

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях



Необходимы исследования растворов альбумина в различных концентрациях, а также взаимодействия эффекта альбумина с объемом одновременно вводимых кристаллоидов.

Вопрос 2: *Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов с сепсисом в критическом состоянии?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов с сепсисом в критическом состоянии.

Условная рекомендация, умеренная достоверность доказательств.

Фон

У пациентов с сепсисом снижается сосудистый тонус, увеличивается венозная емкость и капиллярная утечка, и они могут реагировать на инфузионную терапию [35]. Однако реанимационные инфузионные растворы со временем распределяются в интерстициальное и внутриклеточное пространство, особенно если целостность эндотелия нарушена, что приводит к постепенной утрате эффекта от введения жидкости [35,36]. Кроме того, возникающий интерстициальный отек связан с органной дисфункцией при сепсисе. Альбумин может иметь потенциальные преимущества перед кристаллоидами у пациентов с сепсисом и, как полагают, обеспечивает большую плазморасширяющую способность, чем кристаллоиды, за счет поддержания онкотического давления во внутрисосудистом пространстве [3]. Кроме того, альбумин обладает рядом плеiotропных свойств, не связанных с объемом жидкости [37–40].

Краткое изложение доказательств

Для пациентов с сепсисом объединенный анализ показал, что альбумин по сравнению с кристаллоидами у пациентов с сепсисом не приводил к различиям в смертности (9 исследований, $n = 5725$, ОР 0,96, 95% ДИ 0,89–1,02, I^2 0%, высокая достоверность доказательства, **Рисунок 1**). В исследовании CRISTAL (Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill - Коллоиды против кристаллоидов для реанимации критически больных) пациенты были рандомизированы в группу коллоидов (желатины, декстраны, гидроксипропилкрахмалы или 4% или 20% альбумина) или кристаллоидов [41]. Поскольку рандомизация не была стратифицирована по типу коллоида, мы провели анализ чувствительности, исключив пациентов из этого исследования, и результаты не изменились. Альбумин по сравнению с кристаллоидами, вероятно, не приводил к различиям в заместительной почечной терапии (5 исследований, $n = 3508$, ОР 1,04, ДИ 0,88, 1,24, I^2 29%, умеренная достоверность доказательств). У пациентов с сепсисом альбумин по сравнению с кристаллоидами, вероятно, не влиял на продолжительность пребывания в ОИТ (умеренная достоверность доказательств), не мог привести к разнице в количестве дней без ИВЛ (низкая достоверность доказательств) и мог иметь незначительный эффект или вообще отсутствовать в отношении продолжительности ИВЛ и продолжительности



пребывания в больнице, но доказательства были очень неопределенными. Баланс эффектов не отдавал предпочтение альбумину перед кристаллоидами для увеличения объема у пациентов с сепсисом. Достоверность всей совокупности доказательств была умеренной (понижена из-за неточности).

Учитывая повышенную стоимость и ограниченную доступность альбумина, а также дополнительные соображения, перечисленные ранее (по вопросу 1), комиссия дала условную рекомендацию использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения объема у пациентов с сепсисом (**Таблица 1**).

Имеет ли альбумин роль в отдельных группах пациентов с сепсисом? Группа тщательно обсудила потенциальную роль альбумина в следующих выбранных группах: пациенты с гипоальбуминемией, пациенты, получившие большие объемы кристаллоидов, и пациенты с септическим шоком. Исследования в этих конкретных группах пациентов были ограничены; следовательно, роль альбумина в этих группах остается областью неопределенности. В дополнительном исследовании исследования SAFE оценивалось, зависят ли результаты реанимации с использованием альбумина или изотонического физиологического раствора у пациентов в критическом состоянии от исходной концентрации альбумина в сыворотке пациентов [42]. В этом подисследовании, включавшем 6045 пациентов, у 25% из которых при поступлении был выявлен сепсис, отношение шансов смерти для альбумина по сравнению с физиологическим раствором для пациентов с исходной концентрацией сывороточного альбумина 25 г/л или менее и более 25 г/л составили 0,87 и 1,09 соответственно (отношение шансов 0,80, 95% ДИ 0,63–1,02, значение $P = 0,08$ для гетерогенности) [42]. Учитывая ограниченность имеющихся данных, среди участников дискуссии существовали разные мнения относительно использования альбумина для увеличения объема у пациентов с гипоальбуминемией, пациентов, получавших большие объемы кристаллоидов, и пациентов с септическим шоком. Таким образом, не было дано никаких рекомендаций за или против использования альбумина в этих группах.

Вопрос 3: *Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств

Фон



Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является основной причиной острой дыхательной недостаточности [44,45]. Одной из отличительных особенностей ОРДС является повышенная альвеолярно-капиллярная проницаемость, приводящая к накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [46]. Фильтрация жидкости через альвеолярно-капиллярный барьер традиционно рассматривается в соответствии с классической моделью Старлинга [47]. В этой модели фильтрация жидкости в основном определяется гидростатическим и онкотическим градиентом, а интерстициальное пространство считается имеющим низкую концентрацию белка. В настоящее время признано, что интерстициальное пространство имеет высокую концентрацию белка, что ограничивает онкотический градиент и уменьшает возврат жидкости в плазму, а также что большая часть остаточной жидкости в интерстициальном пространстве удаляется через лимфатическую систему [47].

Оптимальным инфузионным раствором для пациентов с острой дыхательной недостаточностью (в том числе с ОРДС) является жидкость, которая корректирует гемодинамическую нестабильность и улучшает тканевую перфузию, не вызывая интерстициального отека легких и не нарушая функцию легких. Имеются данные, свидетельствующие о том, что альбумин, применяемый одновременно с фуросемидом, улучшает оксигенацию у пациентов с ОРДС по сравнению с кристаллоидами [48].

Краткое изложение доказательств

Поиск литературы выявил 3 РКИ, в которых в общей сложности 197 участников были рандомизированы в группу альбумина или кристаллоидов при острой дыхательной недостаточности. Сюда вошли данные подгруппы исследования SAFE [26], состоящей только из 123 из 6997 рандомизированных пациентов (1,8%, не стратифицированных по ОДН), а также двух других небольших исследований (рандомизированных 46 и 24 пациентов) [49,50]. Объединенный анализ показал, что альбумин по сравнению с кристаллоидами у пациентов с острой дыхательной недостаточностью не оказывал влияния на смертность, но доказательства были очень неопределенными (ОР 1,01, 95% ДИ 0,73–1,39, I^2 0%, очень низкая определенность доказательств, **Рисунок 1**). Никаких других результатов для этой группы пациентов не сообщалось. Баланс пользы и вреда любой стратегии не в пользу альбумина или кристаллоидов, а достоверность всей совокупности доказательств была очень низкой (понижена из-за риска предвзятости и неточности).

Принимая во внимание факторы, обсуждавшиеся ранее, включая стоимость, справедливость, доступность и предпочтения пациентов, группа экспертов дала условную рекомендацию использовать кристаллоиды, а не альбумин, для увеличения объема у пациентов с ОДН (**Таблица 1**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Нет опубликованных клинических исследований, в которых оценивалось бы влияние альбумина или других типов инфузионных растворов на исходы, ориентированные на пациента, при



ОРДС. Также существует необходимость изучить экономическую эффективность альбумина и его влияние на долгосрочные результаты у пациентов с ОРДС.

Вопрос 4: *Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с черепно-мозговой травмой (ЧМТ)?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать изотонический физиологический раствор вместо альбумина для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ. *Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.*

Примечание

Существующие данные РКИ сравнивают изотонический солевой раствор, но не сбалансированные кристаллоиды, с альбумином.

Вопрос 9 посвящен использованию сбалансированных кристаллоидов по сравнению с изотоническим физиологическим раствором у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ.

Фон

Современное лечение тяжелой ЧМТ сосредоточено на поддержании адекватного церебрального перфузионного давления, что требует использования инфузионных растворов и вазопрессоров [51]. Опасения по поводу безопасности 4% альбумина были высказаны на основании анализа подгрупп исследования SAFE [26].

Краткое изложение доказательств

В обзоре литературы РКИ, сравнивающих альбумин с кристаллоидами у пациентов с ЧМТ, мы выявили только анализ подгрупп из исследования SAFE [10,52]. Анализ показал, что использование 4% альбумина по сравнению с изотоническим физиологическим раствором для увеличения объема в подгруппе пациентов с ЧМТ могло привести к увеличению смертности на 28-й день, но доказательства были очень неопределенными (26,1% против 15,7%, ОР 1,68, 95% ДИ 1,16–2,43, $P = 0,005$, очень низкая достоверность доказательств (**Рисунок 1**)). Долгосрочное исследование показало, что смертность через два года могла оставаться выше в группе альбумина, но доказательства были очень неопределенными (420 пациентов, 33,2% против 20,4%, ОР 1,63, 95% ДИ 1,17–2,26, $P = 0,003$, очень низкая достоверность доказательств, **Рисунок 1**) [52]. Пациенты в группе альбумина, могли с меньшей вероятностью иметь благоприятные неврологические исходы по данным расширенной шкалы исходов Глазго, но доказательства были очень неопределенными [52]. Этот эффект был обусловлен пациентами с тяжелой ЧМТ (балл по ШКГ <9) [52]. Механистическое исследование [53] приписало повышенную смертность, наблюдаемую в исследовании SAFE-TBI, отеку мозга на основании наблюдаемого бо-



лее высокого внутричерепного давления у пациентов в группе альбумина по сравнению с группой изотонического физиологического раствора в конце первой недели ($19,2 \pm 1,07$ против $15,4 \pm 1,06$ мм рт. ст., $P = 0,01$). Баланс пользы и вреда отдавал предпочтение изотоническому солевому раствору по сравнению с альбумином, достоверность всей совокупности доказательств по всем исходам была очень низкой (понижена из-за риска систематической ошибки и неточности).

Результаты были основаны на апостериорном анализе подгрупп. Однако последующие исследования показали физиологическую правдоподобность этого открытия. 4% раствор альбумина, использованный в исследовании, был гипотоническим (260 мОсм/л), что поднимает вопрос о том, была ли избыточная смертность вызвана гипотонической жидкостью-носителем или самим альбумином. Исследование на животных, призванное ответить на этот вопрос, показало, что гипотоничность раствора альбумина могла быть способствующим фактором [54]. Комиссия отметила, что баланс эффектов, стоимости и справедливости отдает предпочтение использованию изотонического физиологического раствора по сравнению с альбумином. Таким образом, комиссия дала условную рекомендацию использовать изотонический физиологический раствор вместо альбумина у пациентов с ЧМТ, нуждающихся в волемической реанимации (**Таблица 1**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Нет надежных данных, касающихся безопасности и эффективности гиперонкотического (20–25%) раствора человеческого альбумина у пациентов с тяжелой ЧМТ [55].

Вопрос 5: *Следует ли использовать альбумин по сравнению с кристаллоидами для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде и у пациентов с кровотечением или с риском кровотечения?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать кристаллоиды, а не альбумин для увеличения внутрисосудистого объема у пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде и пациентов с кровотечением или с риском кровотечения.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.

Фон

Внутривенное введение реанимационных растворов, не содержащих факторов свертывания крови, ухудшает коагуляцию за счет разбавления плазмы [56,57]. Это неспецифическое влияние разведения на коагуляцию определяется объемной эффективностью жидкости, что объясняет, почему кристаллоиды, особенно при введении в больших объемах, с большей вероятно-



стью, чем альбумин, вызывают дилуционную коагулопатию [56]. В согласованном контролируемом исследовании пациентов с травмами замещение кристаллоидов низкими и большими объемами было связано со снижением коагулопатии, переливания крови и смертности, что позволяет предположить, что эффект зависит от объема [58]. Помимо эффекта разбавления, коллоиды в целом вызывают нарушения конкретных факторов свертывания крови, хотя эти эффекты наблюдаются меньше всего при использовании альбумина по сравнению с другими коллоидами [56].

Краткое изложение доказательств

На основании недавнего систематического анализа, проведенного Tseng et al., мы выявили девять исследований, сравнивающих альбумин с кристаллоидами у взрослых пациентов в критическом состоянии в периоперационном периоде и у пациентов с кровотечением или с риском кровотечения [10]. Из них шесть исследований были проведены у пациентов, перенесших обширные сосудистые операции, и три — у пациентов с травмами. Все исследования, кроме одного, были проведены >15 лет назад. Альбумин по сравнению с кристаллоидами не влиял на смертность, но доказательства были очень неопределенными (9 исследований, $n = 1754$, OR 0,96, 95% ДИ 0,57–1,62, $I^2 0\%$, **Рисунок 1**). Острое повреждение почек оценивалось в одном исследовании: альбумин по сравнению с кристаллоидами не оказывал влияния на острое повреждение почек, но доказательства были очень неопределенными. У тех, кто получал альбумин, был численно меньший объем переливания крови, что не было статистически значимым, а доказательства были очень неопределенными (средняя разница - 224 мл, 95% ДИ - 490, 42, $I^2 95\%$). Баланс пользы и вреда был не в пользу альбумина или кристаллоидов, а достоверность всей совокупности доказательств по всем исходам была очень низкой (понижена из-за риска предвзятости, и неточности).

Учитывая баланс эффектов, в дополнение к обсужденным ранее соображениям относительно стоимости, справедливости, доступности и предпочтений пациентов относительно альбумина и кристаллоидов, группа экспертов дала условную рекомендацию использовать кристаллоиды, а не альбумин, для увеличения объема у пациентов с кровотечением или с риском кровотечения (**Таблица 1**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Имеющиеся доказательства в основном основаны на относительно старых РКИ, в которых была ограничена оценка интересующих исходов. Необходимы более современные РКИ, чтобы лучше понять влияние выбора инфузионного раствора в этой популяции и оценить наличие дифференциальных эффектов в подгруппах пациентов.

Вопрос 6: *Следует ли использовать альбумин или кристаллоиды для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов с циррозом печени в критическом состоянии?*



Рекомендация

Мы *предлагаем* использовать альбумин, а не кристаллоиды для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.

Фон

Цирроз печени связан со сложными гемодинамическими изменениями, характеризующимися увеличением внутреннего объема крови и относительной центральной гиповолемией [59]. Инфузия альбумина широко используется у больных с циррозом печени для увеличения внутрисосудистого объема. Кроме того, исследования показывают, что введение альбумина может иметь положительный эффект благодаря его антиоксидантному и противовоспалительному действию, а также его свойствам связывания эндогенных и экзогенных токсинов [59,60].

При лечении пациентов с циррозом печени альбумин применяют по различным показаниям, включая декомпенсированный цирроз печени, асцит, энцефалопатию, инфекции, гепаторенальный синдром и гипоальбуминемию [61–63]. За прошедшие годы было опубликовано несколько систематических обзоров и руководств, посвященных этим показаниям на основе существующих данных, которые различались в зависимости от условий (в основном госпитализированные пациенты), и сравнений [11,61–69]. Многие из проведенных исследований, например, по оценке гепаторенального синдрома, включали альбумин в обе группы исследований, что указывает на отсутствие равновесия в медицинском сообществе по некоторым из этих показаний.

Краткое изложение доказательств

Обзор литературы выявил три соответствующих РКИ, основанных на недавнем систематическом обзоре Bai et al., посвященном вопросу альбумина по сравнению с кристаллоидами [11]. Одно исследование было проведено на пациентах с циррозом печени в критическом состоянии, а два других включали всех госпитализированных пациентов с циррозом печени [70–72]. В исследованиях сравнивали гиперонкотический альбумин в различных дозах и концентрациях. Совокупные данные трех исследований с участием 464 пациентов не показали статистически значимой разницы в смертности между альбумином и кристаллоидами, при этом точечная оценка отдавала предпочтение альбумину, но доказательства были очень неопределенными (OR 0,89, 95% ДИ 0,75–1,07, I^2 11%, очень низкая достоверность доказательств, **Рисунок 1**). Аналогичные результаты были получены при оценке потребности в заместительной почечной терапии, продолжительности пребывания в ОИТ и в больнице (во всех случаях очень низкая достоверность доказательств, включено только одно исследование) [72]. Баланс пользы и вреда отдавал предпочтение альбумину перед кристаллоидами, а достоверность всей совокупности данных по всем исходам была очень низкой (понижена из-за неточности).



Данные об экономической эффективности ограничены. Одно исследование, проведенное в Германии, Италии и Испании, продемонстрировало, что альбумин экономически эффективен при лечении декомпенсированного цирроза печени [27]. Однако данные из стран с низким и средним уровнем дохода отсутствуют. Несмотря на возросшие затраты и снижение справедливости, комиссия дала условную рекомендацию использовать альбумин, а не кристаллоиды для увеличения объема у пациентов в критическом состоянии с циррозом печени (**Таблица 1**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Учитывая ограниченность имеющихся данных, необходима дальнейшая работа для оценки вопроса о соотношении альбумина и кристаллоидов для увеличения объема крови у взрослых пациентов в критическом состоянии с циррозом печени. Роль альбумина 20% против 5% в этой популяции для увеличения объема требует дальнейшего изучения.

Сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором

Вопрос 7: *Следует ли в целом использовать сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии.

Условная рекомендация, низкая достоверность доказательств.

Примечания

В условиях ограниченного запаса сбалансированных кристаллоидов рекомендуется отдавать предпочтение использованию сбалансированных кристаллоидов, а не изотонического физиологического раствора у пациентов, которым требуются большие объемы реанимационных инфузионных растворов, а также у пациентов с гиперхлоремией или ацидозом.

В условиях, когда сбалансированные кристаллоиды недоступны, приемлемой альтернативой является изотонический солевой раствор.

И наоборот, у пациентов с гипохлоремией или метаболическим алкалозом следует рассмотреть возможность применения изотонического физиологического раствора.



Вопросы 8, 9 и 10 посвящены использованию сбалансированных кристаллоидов по сравнению с изотоническим физиологическим раствором у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом, черепно-мозговой травмой и острым повреждением почек соответственно.

Фон

Изотонический физиологический раствор (физиологический раствор, 0,9% физиологический раствор) традиционно является наиболее часто используемым кристаллоидным раствором во всем мире [2,73]. Поскольку изотонический солевой раствор содержит натрий и хлорид в равных концентрациях (по 154 ммоль/л), сильная ионная разница равна нулю [3,74]. В результате быстрое введение большого объема изотонического физиологического раствора может вызвать гиперхлоремический метаболический ацидоз. Сейчас признано, что гиперхлоремия может быть связана с острым повреждением почек [3,74,75].

Использование сбалансированных кристаллоидов возросло за последние несколько лет из-за опасений по поводу побочных эффектов изотонического физиологического раствора [2]. По сравнению с изотоническим физиологическим раствором сбалансированные кристаллоиды имеют более низкую концентрацию хлоридов за счет замены некоторого количества хлоридов органическими анионами, такими как лактат, ацетат, глюконат и малат [3,74]. Кроме того, сбалансированные кристаллоиды содержат катионы, отличные от натрия (калий, кальций и магний) [3,74].

Краткое изложение доказательств

Наш обзор литературы, включая недавний систематический обзор и мета-анализ по этой теме, проведенный Hammond et al. [13] выявили 11 исследований с общим количеством участников 35 884, из которых в 9 РКИ с 35 644 участниками сообщалось об исходе смертности. Объединенная оценка показала, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором у взрослых пациентов в критическом состоянии не приводят к статистически значимой разнице в смертности (ОР 0,93, 95% ДИ 0,76–1,15, I^2 88,44%). В том же систематическом обзоре соотношение рисков (ОР) для 90-дневной смертности при применении сбалансированных кристаллоидов по сравнению с физиологическим раствором в объединенном анализе шести исследований (34 450 участников) с низким риском систематической ошибки составило 0,96 (95% ДИ 0,91–1,01, I^2 12,1%). В байесовском анализе с использованием расплывчатых априорных данных апостериорная вероятность того, что сбалансированные кристаллоиды снижают смертность, составила 91,69% для всех исследований и 89,5% для исследований с низким риском систематической ошибки [13]. В мета-анализе данных отдельных пациентов (шесть РКИ, 34 653 пациента) с использованием модели байесовской регрессии отношение шансов для 90-дневной смертности при применении сбалансированных кристаллоидов по сравнению с физиологическим раствором составило 0,962 (95% доверительный интервал 0,909–1,019) с абсолютным разницей –0,4 процентных пункта [от –1,5 до 0,2]) и апостериорная вероятность того, что сбалансированные решения снижают смертность на



89,5% [14]. Эти результаты в целом соответствовали результатам систематического обзора, включавшего обзорные исследования и РКИ [76]. В совокупности существующие данные показали, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, вероятно, привели к небольшому снижению смертности (умеренная достоверность доказательств). Сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором, вероятно, не приводили к различиям в заместительной почечной терапии (низкая достоверность доказательств), не могли изменять дни без ИВЛ (умеренная достоверность доказательств), не влияли на дни без вазопрессоров или длительность пребывания в ОИТ (высокая достоверность доказательств для обоих исходов) и, вероятно, не изменила продолжительность пребывания в больнице (умеренная достоверность доказательств). Баланс пользы и вреда отдавал предпочтение сбалансированным кристаллоидам по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, а достоверность всей совокупности доказательств по всем исходам была низкой (понижена из-за риска систематической ошибки, неточности и противоречивости).

Поскольку баланс пользы и вреда отдавал предпочтение сбалансированным кристаллоидам по сравнению с изотоническим солевым раствором у пациентов в критическом состоянии, комиссия выпустила условную рекомендацию использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический солевой раствор для увеличения объема у взрослых пациентов в критическом состоянии (**Таблица 2**).

В исследовании 2014 года, проведенном в 426 отделениях интенсивной терапии из 27 стран, средняя стоимость кристаллоидов в целом составляла менее 1 доллара США за 100 мл, при этом изотонический физиологический раствор был наименее дорогостоящим [28]. Стоимость изотонического физиологического раствора в разных странах варьировалась в 11 раз и составляла от 0,09 до 1,04 долларов США/100 мл [28]. Стоимость сбалансированных кристаллоидов в разных странах варьировалась в семь раз и составляла от 0,14 до 1,04 долларов США/100 мл [28]. Комиссия признала недоступность или ограниченную доступность, а также более высокую стоимость сбалансированных кристаллоидов по сравнению с изотоническим солевым раствором во многих странах мира, особенно в странах с низким уровнем дохода [28]. В условиях ограниченного запаса сбалансированных кристаллоидов комиссия рекомендовала отдавать предпочтение использованию сбалансированных кристаллоидов, а не изотонического физиологического раствора у пациентов, которым требуются большие объемы венозной реанимации, а также у пациентов с гиперхлоремией или ацидозом. Хорошей практикой может быть мониторинг уровня хлоридов и переход от физиологического раствора к сбалансированным кристаллоидам в случае развития гиперхлоремии. В ситуациях, когда сбалансированные кристаллоиды недоступны, приемлемой альтернативой считался изотонический солевой раствор. И наоборот, у пациентов с гипохлоремией или метаболическим алкалозом следует рассмотреть возможность применения изотонического физиологического раствора.



Таблица 2. Краткое изложение клинических вопросов и рекомендаций по сравнению сбалансированных кристаллоидов и изотонического физиологического раствора.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СБАЛАНСИРОВАННЫХ КРИСТАЛЛОИДОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА		
Q7	Следует ли использовать сбалансированные по сравнению с физиологическим раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии в целом?	
R	Мы предлагаем использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии.	✓ Низкое качество доказательств
R	В условиях ограниченного запаса сбалансированных кристаллоидов рекомендуется отдавать предпочтение использованию сбалансированных кристаллоидов, а не изотонического физиологического раствора у пациентов, которым требуются большие объемы реанимационных инфузионных растворов, а также у пациентов с гиперхлоремией или ацидозом.	
R	В условиях, когда сбалансированные кристаллоиды недоступны, приемлемой альтернативой является изотонический солевой раствор.	
R	И наоборот, у пациентов с гипохлоремией или метаболическим алкалозом следует рассмотреть возможность применения изотонического физиологического раствора.	
Q8	Следует ли использовать сбалансированные по сравнению с физиологическим раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом?	
R	Мы предлагаем использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с сепсисом.	✓ Низкое качество доказательств
Q9	Следует ли использовать сбалансированные по сравнению с физиологическим раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ?	
R	Мы предлагаем использовать изотонический физиологический раствор, а не сбалансированные кристаллоиды для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ.	✓ Очень низкое качество доказательств
R	Большая часть доказательств основана на данных РКИ, в которых использовались сбалансированные кристаллоиды с осмолярностью, близкой к нормальной.	
R	Более гипотонических сбалансированных кристаллоидов, таких как лактат (или ацетат) Рингера, вероятно, следует избегать у пациентов с ЧМТ.	
Q10	Следует ли использовать сбалансированные по сравнению с физиологическим раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острым почечным повреждением?	
R	Мы предлагаем использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острым почечным повреждением.	✓ Очень низкое качество доказательств

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Существует необходимость сравнить влияние различных сбалансированных растворов, например, PlasmaLyte, лактата или ацетата Рингера и других, на исходы, ориентированные на пациента. Испытания управляемой терапии сбалансированными кристаллоидами и изотоническим солевым раствором являются важным следующим шагом для пациентов в критическом состоянии. Такие испытания могут, например, включать регулярное измерение содержания хлоридов, что позволит оперативно принять меры в случае гиперхлоремии. Кроме того, такие испытания могут учитывать различия в стоимости жидкостей и лабораторных испытаний в разных условиях.



Вопрос 8: *Следует ли использовать сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов с сепсисом в критическом состоянии?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов с сепсисом в критическом состоянии.

Условная рекомендация, низкая достоверность доказательств.

Фон

Изотонический солевой раствор во всем мире был наиболее часто используемым инфузионным раствором для реанимации у пациентов с сепсисом, пока не появились данные, свидетельствующие о том, что изотонический солевой раствор может увеличить риск острого повреждения почек из-за высокого содержания хлоридов [77–80]. В результате сбалансированные кристаллоиды приобрели популярность в качестве предпочтительного инфузионного раствора из-за более низкого содержания хлоридов, что имитирует физиологические уровни человека [2].

Краткое изложение доказательств

Все недавние исследования, сравнивающие сбалансированные кристаллоиды с физиологическим раствором, оценивали подгруппы пациентов с сепсисом [81–85]. Шесть исследований способствовали снижению смертности, включая 6914 участников с сепсисом [13]. Объединенная оценка показала, что сбалансированные растворы по сравнению с изотоническим солевым раствором у взрослых пациентов с сепсисом в критическом состоянии, вероятно, не приводят к статистически значимому снижению смертности (ОР 0,93, 95% ДИ 0,85–1,01, I^2 19,26%). В мета-анализе данных отдельных пациентов с использованием модели байесовской регрессии отношение шансов 90-дневной смертности среди пациентов с сепсисом, получавших сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, составило 0,935 (95% доверительный интервал 0,847–1,040) с апостериорной вероятностью того, что сбалансированные растворы снижали смертность на 89,3% [14]. В совокупности существующие данные показали, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, вероятно, привели к небольшому снижению смертности (умеренная достоверность доказательств). Сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором, возможно, не приводили к различиям в заместительной почечной терапии или днях без ИВЛ (низкая достоверность доказательств для обоих исходов) и, вероятно, не влияли на дни без вазопрессоров (умеренная достоверность доказательств). Баланс пользы и вреда отдавал предпочтение сбалансированным кристаллоидам по сравнению с



изотоническим физиологическим раствором, а достоверность всей совокупности доказательств по всем исходам была низкой (понижена из-за противоречивости и неточности).

На основании имеющихся данных комиссия выдала условную рекомендацию использовать сбалансированные кристаллоиды вместо изотонического физиологического раствора для увеличения объема у пациентов с сепсисом (**Таблица 2**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Существует необходимость в исследованиях, сравнивающих влияние различных сбалансированных кристаллоидов на исходы, ориентированные на пациента, у пациентов с сепсисом.

Вопрос 9: *Следует ли использовать сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим солевым раствором для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с черепно-мозговой травмой (ЧМТ)?*

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать изотонический солевой раствор вместо сбалансированных кристаллоидов для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.

Примечания

Большая часть доказательств основана на данных РКИ, в которых использовались сбалансированные кристаллоиды с осмолярностью, близкой к нормальной.

Более гипотонических сбалансированных кристаллоидов, таких как лактат (или ацетат) Рингера, вероятно, следует избегать у пациентов с ЧМТ.

Фон

Осмолярность инфузионных растворов является важным фактором у пациентов с ЧМТ, поскольку низкая осмолярность связана с развитием отека мозга [86]. Изотонический физиологический раствор считается эталонным раствором, поскольку его осмолярность составляет 308 мОсмоль/л, что немного выше, чем у плазмы. Сбалансированные кристаллоиды различаются по осмолярности, но они имеют осмолярность немного ниже, чем у изотонического физиологического раствора. Лактат Рингера (или ацетат) слегка гипотоничен (осмолярность лактата Рингера 273 мОсмоль/л) [87] и связан с более высокой смертностью среди пациентов с ЧМТ по сравнению с изотоническим физиологическим раствором по данным наблюдений [88]. Однако даже другие сбалансированные кристаллоиды, осмолярность которых близка к осмолярности сыворотки, такие как Plasma-Lyte 148 (осмолярность 294 мОсмоль/л), были связаны с увеличением смертности в недавних РКИ (см. ниже).



Краткое изложение доказательств

На основании недавнего систематического обзора мы определили данные подгруппы из 3 РКИ с низким риском систематической ошибки, в которых сравнивались сбалансированные кристаллоиды с изотоническим физиологическим раствором, и представили данные о смертности пациентов с ЧМТ [13,81,83,85,89]. Сбалансированным кристаллоидом в двух исследованиях был Plasma-Lyte, а в одном — Plasma-Lyte или лактат Рингера [89]. Объединенный анализ ($n = 1896$ участников) продемонстрировал увеличение смертности при использовании сбалансированных кристаллоидов по сравнению с изотоническим физиологическим раствором (ОР 1,25, 95% ДИ 1,01–1,54; $I^2 = 7\%$). В мета-анализе данных отдельных пациентов с использованием модели байесовской регрессии отношение шансов смертности среди пациентов с ЧМТ со сбалансированными кристаллоидами по сравнению с изотоническим физиологическим раствором составило 1,424 (95% доверительный интервал 1,1–1,818) с высокой апостериорной вероятностью (97,5%), что кристаллоиды повышали смертность [14]. В совокупности существующие данные показали, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором могли привести к увеличению смертности (низкая достоверность доказательств). Сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором практически не влияли на заместительную почечную терапию, но доказательства были очень неопределенными (очень низкая достоверность доказательств). Данных о неврологических исходах не сообщалось. Однако вторичный анализ исследования SMART (исследования Isotonic Solutions и Major Adverse Renal Events) продемонстрировал, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором были связаны с худшим состоянием при выписке (смерть или выписка в другое медицинское учреждение) у тяжело травмированных пациентов с ЧМТ (скорректированное отношение шансов [aOR] 1,38, 95% ДИ 1,02–1,86, $P = 0,04$) [89]. Баланс пользы и вреда отдавал предпочтение изотоническому солевому раствору по сравнению со сбалансированными кристаллоидами, а достоверность всей совокупности доказательств по всем исходам была очень низкой (понижена из-за риска предвзятости, противоречивости, косвенности и неточности).

На основании имеющихся данных комиссия выдала условную рекомендацию использовать изотонический физиологический раствор вместо сбалансированных кристаллоидов для увеличения объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с ЧМТ (**Таблица 2**). Поскольку большая часть доказательств основана на данных РКИ, в которых использовались сбалансированные кристаллоиды с почти нормальной осмолярностью, а также на данных наблюдений, демонстрирующих вред лактата Рингера у пациентов с ЧМТ, группа рекомендовала избегать лактата (или ацетата) Рингера у пациентов с ЧМТ.

Вопрос 10: *Следует ли использовать сбалансированные кристаллоиды или изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с повреждением почек?*



Рекомендация

Мы *предлагаем* использовать сбалансированные кристаллоиды, а не изотонический физиологический раствор для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с повреждением почек.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.

Фон

Увеличение объема у пациентов с острым повреждением почек (ОПП) направлено на улучшение тканевой перфузии и поддержание баланса жидкости без дальнейшего нарушения функции почек.

Краткое изложение доказательств

Наш обзор литературы выявил только одно небольшое значимое РКИ ($n = 38$), сравнивающее сбалансированные кристаллоиды или изотонический физиологический раствор при прerenальном ОПП с уже установленной хронической болезнью почек (ХБП) [90]. Введение лактата Рингера или изотонического физиологического раствора не привело к существенной разнице в краткосрочной или долгосрочной функции почек, и ни одному из пациентов не потребовался диализ [90]. Мы также выявили косвенные данные из РКИ у пациентов с трансплантацией почки, включая недавно опубликованное исследование BESTFluids (Better Evidence for Selecting Transplant Fluids - Лучшие доказательства выбора трансплантационной жидкости) [12,91–93]. В этой популяции объединенные данные (8 РКИ, $n = 1526$ пациентов) продемонстрировали, что сбалансированные кристаллоиды по сравнению с изотоническим физиологическим раствором могли снижать эффективность заместительной почечной терапии (ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–0,99, I^2 0%, низкая достоверность доказательств) и потребность в ИВЛ (низкая достоверность доказательств) и, вероятно, снижение отсроченной функции трансплантата (средняя достоверность доказательств). Существенных различий в продолжительности пребывания в стационаре не было, но доказательства были очень неопределенными. Определенность всей совокупности доказательств по всем исходам была очень низкой (понижена из-за противоречивости, косвенности и неточности).

Стоимость сбалансированных растворов кристаллоидов скромна; их доступность варьируется и, вероятно, ограничена в условиях нехватки ресурсов. Принимая во внимание все вышеизложенное, комиссия выдала условную рекомендацию по использованию сбалансированных кристаллоидов вместо изотонического физиологического раствора для увеличения объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острым повреждением почек (**Таблица 2**).

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Существует потребность в дополнительных данных о выборе сбалансированных кристаллоидов или изотонического физиологического раствора для увеличения объема у взрослых пациентов в критическом состоянии с острым повреждением почек.



Гипертонические или изотонические кристаллоиды небольшого объема

Вопрос 11: Следует ли использовать гипертонические или изотонические кристаллоиды небольшого объема для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии?

Рекомендация

Мы **предлагаем** использовать изотонические кристаллоиды, а не гипертонические жидкости небольшого объема для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии.

Условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств.

Фон

Гипертонический солевой раствор (3%, 5%, 7,5%, 20% или другие концентрации) исследовался на животных моделях в качестве альтернативы изотоническим кристаллоидам при лечении гиповолемического, геморрагического и септического шока. Гипертонический солевой раствор обеспечивает немедленное увеличение внутрисосудистого объема, но с уменьшенным объемом вводимого раствора [94]. Ограниченные данные из когорт наблюдений показали, что положительный баланс жидкости был связан с худшей смертностью в отделениях интенсивной терапии и функциональными исходами у пациентов с ЧМТ [95]. Было показано, что гипертонический солевой раствор по сравнению с изотоническим солевым раствором был связан с улучшением гемодинамики [96]. Гипертонический солевой раствор может оказывать благоприятное противовоспалительное действие [97]. Поскольку для увеличения внутрисосудистого объема необходимы меньшие объемы гипертонического раствора, он имеет преимущество в качестве жидкости для реанимации на поле боя и на догоспитальном этапе [98–100]. Однако высокое содержание хлоридов в гипертоническом растворе может иметь побочные эффекты, включая ацидоз, коагулопатию и нарушение функции почек [101]. Следует отметить, что использование гипертонического солевого раствора у пациентов с ЧМТ в виде болюса на догоспитальном этапе или в виде непрерывной инфузии в отделениях интенсивной терапии не улучшило ни краткосрочные, ни долгосрочные результаты по сравнению с пациентами, которые получали обычные инфузионные растворы [100,102].

Краткое изложение доказательств

Наш поиск литературы, включая обзор существующих систематических обзоров [15,103–107], выявил 17 РКИ, сравнивающих гипертонический солевой раствор с изотоническими кристаллоидами у пациентов с травмой, гиповолемией, сепсисом и хирургическим вмешательством. Объединенный анализ показал, что гипертонический солевой раствор по сравнению с изото-



ническими кристаллоидами у взрослых пациентов в критическом состоянии не снижает смертность (17 исследований, n = 2195, ОР 0,99, 95% ДИ 0,88–1,12, I² 0%, низкая достоверность доказательств, **Рисунок 2**).

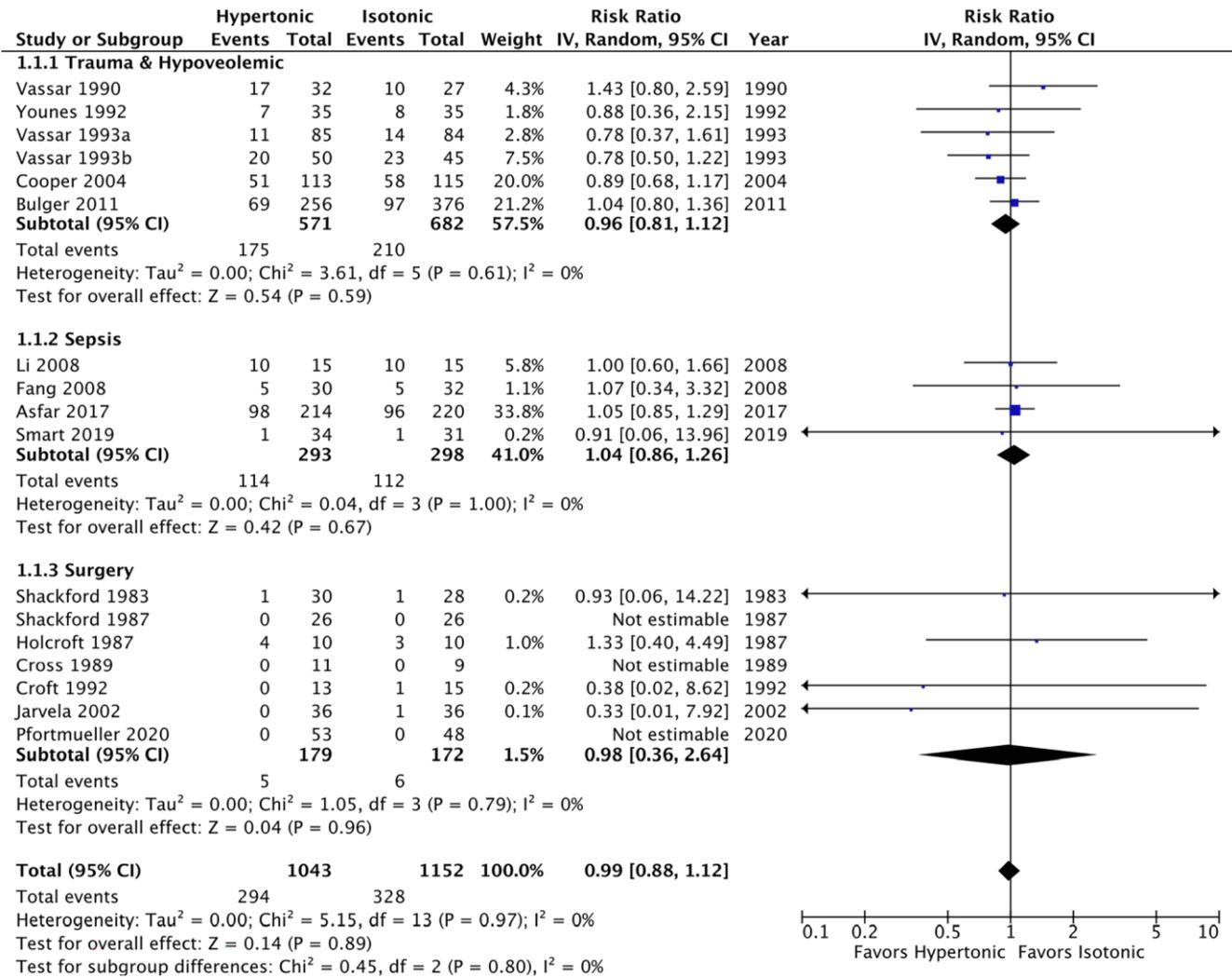


Рисунок 2. Лесные графики смертности от гипертонических кристаллоидов малого объема по сравнению с изотоническими кристаллоидами у взрослых пациентов в критическом состоянии.

Анализ также показал, что гипертонический солевой раствор по сравнению с изотоническими кристаллоидами не приводил к различиям в заместительной почечной терапии, днях без ИВЛ, продолжительности пребывания в ОИТ или функциональных результатах (низкая достоверность доказательств для четырех исходов), а также в доказательствах относительно продолжительность пребывания в больнице была очень неопределенной (очень низкая достоверность доказательств). Баланс пользы и вреда не благоприятствовал гипертоническим или изотоническим кристаллоидам небольшого объема, а достоверность всей совокупности данных по всем



исходам была очень низкой (понижена из-за риска предвзятости, противоречивости и неточности).

Баланс эффектов не благоприятствовал ни гипертоническому солевому раствору, ни изотоническим кристаллоидам. Однако, учитывая вариативную доступность, дополнительную стоимость и ограниченную приемлемость гипертонического раствора среди специалистов интенсивной терапии, комиссия выдала условную рекомендацию использовать изотонические кристаллоиды, а не гипертонические растворы для увеличения объема (Таблица 3).

Таблица 3. Краткое изложение клинического вопроса и рекомендации по использованию гипертонических или изотонических кристаллоидов небольшого объема

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ ИЛИ ИЗОТОНИЧЕСКИХ КРИСТАЛЛОИДОВ	
Q11	Следует ли использовать гипертонические или изотонические кристаллоиды небольшого объема для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии?
R	Мы предлагаем использовать изотонические кристаллоиды, а не гипертонические растворы в небольшом объеме для увеличения внутрисосудистого объема у взрослых пациентов в критическом состоянии.
	Очень низкое качество доказательств

Качество доказательств	
NETOЧЕНЬ НИЗКОЕ / НИЗКОЕ / УМЕРЕННОЕ / ВЫСОКОЕ	?
Q Вопрос	R Рекомендация
Нет рекомендации	Условная рекомендация ПРОТИВ
Условная рекомендация	Сильная рекомендация ПРОТИВ
Сильная рекомендация	Сильная рекомендация ПРОТИВ

Нерешенные вопросы и пробелы в исследованиях

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, существуют ли подгруппы взрослых пациентов в критическом состоянии, которым может помочь гипертонический раствор для увеличения объема [108].

Выводы

В заключение, в данном руководстве представлены 11 рекомендаций, основанных на фактических данных (обобщенных в Таблицах 1, 2 и 3), касающихся использования альбумина, сбалансированных кристаллоидов и изотонического солевого раствора в качестве волемиической реанимации у взрослых пациентов в критическом состоянии. Кроме того, были определены исследовательские приоритеты для будущих исследований.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-024-07369-9>